Untersuchungen über ein neues Medikament aus der Gruppe der Serotonin-Antagonisten

Gudrun Englert

1972

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546015_0060

Aus der Medizinischen Poliklinik der Universität München

Direktor Prof.Dr.W.Seitz

Untersuchungen über ein neues Medikament aus der Gruppe der Serotonin-Antagonisten

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der Zahnheilkunde
verfaßt und
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Gudrun Englert
aus Nördlingen

München 1972

Berichterstatter: Professor Dr.K.Stuhlfauth

Mitberichterstatter: Professor Dr.W.Seitz

Dekan: Professor Dr.W.Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 31.7.1972

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Universität München

DISSERTATIONS – und FOTODRUCK FRANK oHG
8000 München 2 · Gabelsbergerstr. 15 · Tel.: 2 80 90 90

INHALTSVERZEICHNIS

EINLEITUNG

AUFGABENSTELLUNG

A.UNTERSUCHUNGEN MIT DER TESTSUBSTANZ AN VERSUCHSTIEREN

I.Anti-Histamin- und Anti-Serotonin-Wirksamkeit

II.Cardiovaskuläre Wirkungen

III.Antiinflammatorische Eigenschaften

IV.ZNS-Wirkungen

V.Einfluß auf Nahrungsaufnahme und Körpergewicht

VI.Auswirkungen auf die Ovulation

VII.Experimentelle Anti-Migräne-Versuche

VIII.Verträglichkeitsuntersuchungen

B.UNTERSUCHUNGEN MIT DEM PRAPARAT AM MENSCHEN

VERSUCHSBEDINGUNGEN

DOSIERUNG

ÜBERSICHT ÜBER DIE UNTERSUCHUNGEN

AUFBAU EINER VERSUCHSEINHEIT VON FÜNFEINHALB TAGEN

UNTERSUCHUNGSMETHODEN- UND -ERGEBNISSE

I.Internistische und neurologische Untersuchungen

II.Blutdruck- Puls- und Temperaturbestimmungen

III.Kreislaufregulationsprüfung nach Schellong

IV.EKG-Untersuchungen

V.Elektroencephalographische Untersuchungen

VI.Laboruntersuchungen

VII.Intravenöser Glucose-Toleranz-Test n.Conard

VIII.Registrierung von subjektiven Empfindungen

IX.Psychophysische Untersuchungen

ZUSAMMENFASSUNG

SCHLUSSBETRACHTUNG

LITERATURVERZEICHNIS

EINLEITUNG

Trotz eingehenden Untersuchungen und ständig verschärften Prüfmethoden,die ein Präparat durchlaufen muß,bevor es auf den Markt gebracht werden darf,häufen sich die Fälle, bei denen ein Medikament unerwünschte Nebenerscheinungen hervorruft.Aus diesem Grunde ist es verständlich,daß alle erdenklichen Anstrengungen unternommen werden,solche nicht beabsichtigten Nebenwirkungen auszuschalten.Andererseits führt die fortschreitende Verfeinerung der Ausleseverfahren in der Arzneimittelforschung dazu,daß bei ständig steigenden finanziellen Aufwendungen von Seiten der Industrie die Chancen für eine synthetisierte Substanz,als Medikament in den Handel zu gelangen,im Verlauf der letzten Jahre von 1:12oo auf 1:3ooo abgesunken sind (BUNGE).

Ebenso führt der immer umfangreicher werdende Schriftverkehr mit den Behörden dazu,daß der pro Arzneimittel zu leistende Arbeitsaufwand mehr und mehr zunimmt. Besonders bezeichnend sind dafür Berichte aus den Vereinigten Staaten.Dort erforderte zum Beispiel der Antrag zur Registrierung für ein einzelnes Arzneimittel bei der zuständigen Gesundheitsbehörde 195o einen 6o Seiten langen Schriftsatz,während 1963 bereits 8ooo Seiten eingereicht wurden. Diese Auskünfte wurden von der pharmazeutischen Firma Elly Lilly & Co.erteilt (FRIEBEL).

Sowohl die strengen Untersuchungen,als auch der umfangreiche Schriftverkehr,zwingen die pharmazeutische Industrie zu ständig zunehmenden Aufwendungen.Obgleich diese großen Anstrengungen unternommen werden,nimmt die Zahl der Medikamentenneueinführungen laufend ab.Dies gilt nicht nur für die USA sondern auch für die Bundesrepublik Deutschland,wo sich durch immer länger werdende Prüfzeiten eine ähnliche Entwicklung abzeichnet.

Diese zeitlich und finanziell sich immer aufwendiger gestaltende Arzneimittelentwicklungsarbeit muß,abgesehen von gelegentlicher Unterstützung durch Institute der Universität im Bereich der Grundlagenforschung,von der pharmazeutischen Industrie allein bewältigt werden,bis zu dem Stadium,da die Erprobung eines neuen Medikamentes am Menschen beginnt.

AUFGABENSTELLUNG

Es galt bei dieser Arbeit eine zusammenfassende Darstellung der Tierversuche zu geben,die mit dem neuen Präparat durchgeführt worden waren.Die aus den Ergebnissen der Tierexperimente gewonnenen Informationen sollten den klinischen Prüfer in die Lage versetzen,die wahrscheinliche Sicherheit und mögliche therapeutische Wirksamkeit des Medikamentes kritisch zu beurteilen.
Nach den gebotenen Informationen konnte ein kurzdauernder Verträglichkeitstest am gesunden Menschen ausgeführt werden. Sinn und Zweck war es,erste informative Unterlagen für weitere klinische Untersuchungen zu schaffen.Aufbau und Ergebnisse gibt ein zweites Kapitel wieder.

A.UNTERSUCHUNGEN MIT DER TESTSUBSTANZ AN VERSUCHSTIEREN

Bevor die einzelnen Versuche beschrieben werden sei noch erwähnt,daß das neue Präparat unter der Arbeitsbezeichnung GC-46 in den folgenden Darstellungen erscheint.Es handelt sich um eine tetrazyklische Verbindung,die sich aus einer Untersuchung ergab,welche beabsichtigte,eine neue Art von Medikament zur Behandlung von Asthma und Migräne zu entwickeln. Die Tierversuche wurden anfangs mit dem Hydrochlorid,später mit dem apfelsauren Salz von GC-46 ausgeführt.Zwischen beiden wurden nur geringe quantitative Unterschiede ermittelt.Aus technischen Gründen wurde aber das apfelsaure Salz vorgezogen und nur diese Form der Verbindung wird für klinische Versuche verwendet.

I. Anti-Histamin- und Anti-Serotonin-Wirksamkeit

1. Aufgezeigt wird die verminderte Wirkung von Histamin und Serotonin auf die glatte Muskulatur (Kontraktion der Bronchien beim Meerschweinchen), hervorgerufen durch intravenöse Verabreichung von GC-46.

GC-46 apfels. Salz Dosis mg/kg	Hemmung %	
	Serotonin	Histamin
i.v.		
0,1	100	100
0,02	87	65
0,01	73	39
0,005	68	23
0,003	56	
0,002	25	

Im eben aufgezeigten Versuch kam sowohl das Hydrochlorid als auch das apfelsaure Salz von GC-46 vergleichend zum Einsatz. Das Ergebnis zeigt die folgende Tabelle:

Verbindung	ED_{50} mg/kg	
	Anti-5-HT	Anti-Histamin
Hydrochlorid	0,014	0,020
apfels. Salz	0,003	0,013

ED_{50} = 50% Hemmung bzw. Gegenwirkung
5-HT = 5-Hydroxytryptamin = Serotonin

Zusammenfassung:

Beide Verbindungsformen zeigten bei diesem Test ihre Wirksamkeit, aber die Anti-Serotonin-Wirkung des apfelsauren Salzes war viermal so groß wie die des Hydrochlorids.

2.a)Anti-Histamin-Wirkung von GC-46 (subcutan verabfolgt) gegen ein Histamin-Aerosol.Versuchstier:Meerschweinchen.

Behandlung	Dosis mg/kg	Schutz %
GC-46 apfels.Salz subcutane Verabfolgung	o,5	o
	2	4o
	4	9o

2.b)Vergleich zwischen GC-46 und Tripelennamin Spray in Bezug auf ihre Anti-Histamin-Wirksamkeit.Versuchstier:Meerschweinchen;Histamin als Aerosol.

Behandlung	Dosis mg/kg	Schutz %
Tripelennamin Spray	o,25	3o
	o,5	7o
	2	1oo
GC-46 Hydrochlorid Spray	2	4o

Zusammenfassung:

GC-46 apfelsaures Salz und GC-46 Hydrochlorid wirken antihistaminisch.Es zeigte sich aber,daß das Hydrochlorid in Form von Spray verabfolgt,3-4 mal weniger wirksam ist als Tripelennamin-Spray.

3.Antagonismus zur spasmogenen Wirkung von 5-HT und Histamin in vitro.

A.Am isolierten Rattenuterus

Als Mittelwert aus zwei Untersuchungen ergab sich eine ED_{50} gegen Serotonin von o,oo175 γ/ml (o,ooo5-o,oo3 γ/ml) für GC-46 Hydrochlorid.

B.Am isolierten Meerschweinchen-Darm-

Die ED_{50} (50% Hemmung) der Histaminwirkung durch Hydrochlorid stellte sich in diesem Versuch mit o,o35 γ/ml heraus.

4.a)Wirksamkeit von GC-46 Hydrochlorid (i.v. verabfolgt) gegen Serotonin in Bezug auf die Blutdruckreaktion (mm Hg) bei ganglien-geblockten Hunden.

Dosis 5-HT γg/kg	Druckreaktion vor d.Behandl. Kontrollwerte		Druckreaktion unmittelbar n. GC-46(5mg/kg)		Wiedererreichen d.Kontrollwerte	
	Exp.1	Exp.2	Exp.1	Exp.2	Exp.1	Exp.2
ó,25	1o	2o	o	1o	2o %	5o %
12,5	62,5	7o	5	25	der Kontroll-	
25	11o	135	5	2o	werte in 11o Min.	1oo

Zusammenfassung:

GC-46 zeigte ein klares Ergebnis,besser gesagt eine lang anhaltende Anti-5-Hydroxytryptamin-Wirkung.

4.b)Wirkung von Cyproheptadin,Ergotamin und GC-46 gegen den Blutdruckeffekt von Adrenalin und Serotonin bei ganglien-geblockten Hunden (i.v. Verabreichung).

Behandlung	ED_{50} mg/kg	
	Adrenalin 2 γg/kg	Serotonin 5o γg/kg
Cyproheptadin	inaktiv bis o,8	o,2
Ergotamin	>o,o312	<o,o312
GC-46 apfels. Salz	o,4	1,2

N.B.Bei der Auswertung der Wirksamkeit der Antagonisten wurde nur die Phase des Blutdruckanstiegs berücksichtigt,obwohl GC-46 die Wirkung des Adrenalins "umkehrte".Aus der prozentuellen Hemmung,die sich aus der Dosis ergab,wurden Kurven gezeichnet und die ED_{50}-Werte durch Interpolation herausgesucht.

Die Ergebnisse kommen als Steigerung (kumulativ) von mg/kg zum Ausdruck.Jedes antagonistische Medikament wurde an vier Hunden erforscht und die Mittelwerte wurden dargestellt.

Zusammenfassung:

Bei diesen Versuchen überragte der Anti-Adrenalin-Effekt von GC-46 den Anti-Serotonin-Effekt.

4.c)Bei drei weiteren Versuchen mit ganglien-geblockten Hunden,wurde GC-46 in den Magen injiziert und die Blutdruckreaktion festgestellt.Das Ergebnis ist der folgenden Tabelle zu entnehmen.

Medikament	Durchschnittsreaktion auf Serotonin (2o µg/kg) mm Hg	% Verminderung der Reaktion auf Serotonin nach Medikation							
		Stunden nach Medikamentengabe							
		o,5	1,o	1,5	2,o	2,5	3,o	3,5	4,o
GC-46 apfels. Salz 2-4 mg/kg	95,o	4o,3	56,1	61,3	57,8	59,2	57,8	61,3	56,1
Rheomacrodex 1 ml/kg	92,5	15,1	2,7	13,7	2,7	8,1	8,1	18,9	8,1

größte Reaktion d.Medikaments % Verminderung (Stunden)	Wirkungseintritt Stunden nach Medikamentengabe	Stunden die die Maximalwirkung anhielt.
61,3 (1,5)	o,5	1,o - 4,o

Zusammenfassung:

Man kann sehen,daß die Verbindung ziemlich gut aufgenommen wird und unter diesen Versuchsbedingungen eine deutlich vaskuläre Anti-Serotonin-Wirkung entfaltet.

5.a)Test über die hemmende Wirkung von GC-46 auf die ödembildende Eigenschaft von 5-Hydroxytryptamin (Serotonin).Die Versuche wurden an Rattenpfoten durchgeführt.

Erste Versuchsreihe (subcutane Verabfolgung)

Behandlung	% Hemmung
Cyproheptadin	
o,25 mg/kg	1oo
o,5 mg/kg	1oo
1,o mg/kg	1oo
GC-46 apfels. Salz	
o,25 mg/kg	49
o,5 mg/kg	67
1,o mg/kg	87
GC-46 apfels. Salz	
o,2 mg/kg	31
o,4 mg/kg	33
o,8 mg/kg	6o
GC-46 Hydrochlorid	
o,2 mg/kg	42
o,4 mg/kg	46
o,8 mg/kg	82

Zweite Versuchsreihe (orale Medikamentengabe)

Behandlung	% Hemmung
Cyproheptadin	
o,25 mg/kg	65
o,5 mg/kg	61
1,o mg/kg	77

GC-46 apfels. Salz	
o,25 mg/kg	27
o,5 mg/kg	46
1,o mg/kg	75

Dritte Versuchsreihe

Dosis von GC-46 Hydrochl. mg/kg	Zeit nach der Injektion in die Pfote			
	o,5 Std.	2 Std.	o,5 Std.	2 Std.
	% Hemmung			
	s.c.		oral	
o,1	22(13-3o)	29(17-39)	-1(-14-1o)	15(2-26)
1,o	62(55-7o)	63(52-73)	45(35-54)	56(45-67)
1o,o	93(86-1o1)	96(85-1o7)	96(86-1o7)	1o1(9o-113)

Zusammenfassung:

Bei allen drei Untersuchungen zeigte GC-46 seine Anti-Serotonin-Wirkung.Der Wirksamkeit des Vergleichpräparates Cyproheptadin kam sie jedoch nicht gleich.Außerdem war die Wirkung von GC-46 nach subcutaner Verabfolgung stärker als nach oraler Gabe.

5.b)In einem weiteren Versuch wurde die hemmende Wirkung von Gc-46 auf die Ausbildung eines Ödems getestet.Anstelle von Serotonin als Reizmittel,fanden diesmal Histamin und eine weitere Verbindung mit der Arbeitsbezeichnung 48/8o Verwendung.

Behandlung	Histamin	Verbindung 48/8o
	% Hemmung	
Cyproheptadin 1 mg/kg or.	9o,9	47,6
GC-46 Hydrochl. 1 mg/kg or.	14,5	86,9

Zusammenfassung:

Bei diesem Versuch stellte sich GC-46 folgendermaßen dar: Die Wirkung gegen Histamin war schwächer, die gegen die Arbeitsverbindung 48/80 stärker. Dieser Tatbestand könnte damit erklärt werden, daß GC-46 die Freisetzung von Histamin durch die Verbindung 48/80 zu hemmen vermag.

6. Untersuchungen über die Kapillarpermeabilität.

5-Hydroxy-Tryptamin steigert die Permeabilität der Kapillaren. In diesem Versuch, der an weiblichen Ratten durchgeführt wurde, wird die Hemmung dieser Serotonineigenschaft durch GC-46 getestet.

Bei diesem Experiment wurde zwischen GC-46 Hydrochlorid und -apfelsaurem Salz ein Vergleich angestellt.

1. Versuch

Behandlung	Dosis mg/kg	% Hemmung der durch Serotonin hervorgerufenen Permeabilitätssteigerung
s.c. Verabfolgung GC-46 Hydrochlorid	0,1	40
	0,2	70
	0,8	80
orale Verabfolgung	0,25	40
	0,5	60

2. Versuch

Behandlung	Dosis mg/kg	% Hemmung der durch Serotonin hervorgerufenen Permeabilitätssteigerung
s.c. Verabfolgung GC-46 Hydrochlorid	0,2	46
	0,4	45
	0,8	80
	4	99
orale Verabfolgung	1,6	55
	2	69
	4	66

1.Versuch

Behandlung	Dosis mg/kg	Hemmung der Permeabilitätssteigerung in %
s.c.Verabfolgung GC-46apfelsaures Salz	o,2	46
	o,4	77
	o,8	84
orale Verabfolgung	1,6	22
	2	35

2.Versuch

Behandlung	Dosis mg/kg	Hemmung der Permeabilitätssteigerung in %
s.c.Verabfolgung GC-46apfelsaures Salz	o,2	46
	o,4	77
	o,8	84
	4	98
orale Verabfolgung	1,6	22
	2	22
	4	19

Zusammenfassung:

GC-46 hat eine starke Wirkung gegen 5-HT beim "Kapillar-Permeabilitäts-Test".Zwischen den Versuchen,bei denen die Verbindung subcutan und oral verabreicht wurde,ist kein strenger Vergleich möglich,da die Zeit ,die dem Präparat zur Verfügung stand um von der Stelle der Verabreichung absorbiert zu werden, in beiden Fällen nur eine halbe Stunde betrug.
Nichtsdestoweniger ist deutlich geworden,daß GC-46 auch bei oraler Gabe Wirkung zeigt.

II.Cardiovaskuläre Wirkungen

Im anschließenden Experiment,bei dem als Versuchstier die Ratte diente,ging es darum,die gefäßkontrhierende Eigenschaft von GC-46 und damit auch den Einfluß auf die Durchblutung,festzustellen.

Dosis GC-46 Hydrochlor.	Maximale Hemmung der Durchblutung durch GC-46		Maximale Hemmung der Durchblutung d.Noradrenalin			%hemmung von NA d.GC-46	50% Wiedererlangung der Wirkung von NA(min)
	%	Zeitdauer sec.	Dosis µg	Kontrolle %	Nach Med. %		
o,5mg	34,8	6o	1o	43,5	3,7	81,5	23

Zusammenfassung:

1.Die Verbindung GC-46 war imstande,die Blutgefäße zu kontrahieren.Das setzt eine direkte Wirkung voraus,weil die Wirkung durch Phentolamin nicht modifiziert wurde.

2.Die Verbindung hat einen lang anhaltenden α-adrenolytischen Effekt gezeigt.

III.Antiinflammatorische Eigenschaften

Die entzündungshemmende Eigenschaft des Präparates GC-46 wurde mit Hilfe des "Ratten-Pfoten-Ödem-Tests" untersucht.Als Ödembildner wurde im ersten Versuch Kaolin verwandt.In einer zweiten Untersuchung nahm man zu diesem Zweck Kobragift.Als Vergleichsmedikamente zu GC-46 wurden Cyproheptadin und Phenylbutazon herangezogen.

1.Versuch (Kaolin)

Behandlung	Prozentuelle Hemmung des Ödems
Cyproheptadin 5o mg/kg s.c.	68,5
GC-46 Hydrochlorid 5o mg/kg s.c.	33
GC-46 Hydrochlorid 5o mg/kg s.c.	29,3

2.Versuch (Kaolin)

Behandlung	Hemmung des Odems in %
Phenylbutazon 5o mg/kg s.c.	53 +
GC-46 Hydrochlorid 5o mg/kg s.c.	33

N.B.Bei diesem zweiten Versuch fand die Vorbehandlung eine Stunde vor der subplantaren Injektion von Kaolin statt.
+ Durchschnittswert aus zwei Versuchen.

Zusammenfassung:

GC-46 zeigte bei dieser Untersuchung Wirkung;jedoch war die Dosis viel höher als beim "Ratten-Pfoten-Ödem-Test",bei dem andere Reizstoffe Verwendung fanden.Dies ist trotzdem nicht überraschend,wenn man bedenkt,daß mit dem durch Kaolin hervorgerufenen Ödem,andere Ödembildner wiez.B.5-Hydroxy-Tryptamin und Histamin entwickelt werden konnten.

Versuch mit Kobragift als Reizmittel.

Behandlung	% Hemmung
Cyproheptadin 1 mg/kg s.c.	55,6
GC-46 Hydrochlorid 1 mg/kg s.c.	43,2

Zusammenfassung:

Bei diesem Test,bei dem als Reizmittel Kobragift diente,legten Cyproheptadin und GC-46 eine deutliche Aktivität an den Tag. Das mag in Verbindung gebracht werden mit der Blockierung von Serotonin und Histamin,welche durch das Gift freigesetzt werden,durch die genannten Medikamente.

2.Antiinflammatorische Wirksamkeit von GC-46 und Phenylbutazon im UV-Erythem-Versuch.Die Verabreichung der Präparate erfolgte eimal subcutan und einmal oral.

Behandlung s.c.	Dosis mg/kg	Hemmung %
Phenylbutazon	12,5	75
GC-46 apfelsaures Salz	2	14
	1o	11
	5o	35

Behandlung oral	Dosis mg/kg	Hemmung %
Phenylbutazon	12,5	7o+
GC-46 Hydrochlorid	5o	1o

+ Durchschnittswert aus zwei Versuchen.

Zusammenfassung:

GC-46 war bei subcutaner Verabfolgung schwach wirksam,bei oraler Gabe wirkungslos.

IV.ZNS-Wirkungen

1.Wirksamkeit von GC-46 und Cyproheptadin gegen Reserpin. Versuchstier:Maus.

Behandlung		Antwort
Cyproheptadin	1o mg/kg s.c.	1o % Förderung
GC-46 Hydrochlorid	1o mg/kg s.c.	2o % Förderung
Cyproheptadin	1o mg/kg s.c.	13 % Förderung
GC-46 Hydrochlorid	1o mg/kg s.c.	keine sichtbare Wirkung
	17,5 mg/kg s.c.	25 % Förderung
	38 mg/kg s.c.	4o % Förderung

Zusammenfassung:

GC-46 führt zu keiner Umkehr der durch Reserpin hervorgerufenen Temperaturerniedrigung,es zeigt vielmehr die Tendenz,dieselbe zu fördern.Dasselbe gilt für die Kontrollverbindung Cyproheptadin.Die Wirkung von GC-46 war dosisabhängig,variierte aber von einem Versuch zum andern sehr stark.

2.Bei diesem Test wurde GC-46 und das Kontrollmedikament Cyproheptadin dahingehend überprüft,in wieweit beide eine Potenzierung, des durch Barbiturate hervorgerufenen Schlafes,bewirken.

Als Versuchstiere dienten Mäuse und Ratten.

a)Test mit Mäusen.

Behandlung (intraperitoneal)	ED_{50} (mg/kg)
Cyproheptadin	o,o7
GC-46 Hydrochlorid	1

b)Test mit Mäusen.

Behandlung	Zahl d.Mäuse	Zahl d.Mäuse bei denen der Schlaf verlängert war
Cyproheptadin 5 mg/kg s.c.	11	1o
GC-46 Hydrochlorid 5 mg/kg s.c.	12	6

c)Test mit Ratten.

Behandlung (s.c.)	Zusätzliche Schlafzeit im Hinblick auf d.Kontrollgruppen
Cyproheptadin 5 mg/kg	77,7 %
GC-46 Hydrochlorid 5 mg/kg	26,o %

Zusammenfassung:

GC-46 ist bei dieser Untersuchung weniger wirkungsvoll gewesen als Cyproheptadin.Dies läßt die Schlußfolgerung zu, daß die Verbindung weniger sedierend wirkt als Cyproheptadin.

3.Prüfung des Einflußes von GC-46 auf die motorische Aktivität bei Mäusen.

GC-46 Hydrochlorid mg/kg (intraperitoneal)	Aktivität 1.Zeitabschnitt x	Aktivität 2.Zeitabschnitt
1	4+	27
1o	- 82	keine feststellb. Aktivität
3o	- 83	- 55

Zusammenfassung:

Bei Gabe einer Dosis von 1o mg/kg oder mehr,wirkt GC-46 hemmend auf die motorische Aktivität von Mäusen.
x = Zeitabschnitt = 55 Minuten;
+ = Die Zahlen sind Prozentwerte,die sich auf die Tiere beziehen,die mit Placebopräparaten behandelt wurden.

In einem zweiten Versuch,bei dem die Mäuse 14 Tage lang behandelt wurden,fand die Prüfung der motorischen Aktivität am 1.und am 14.Tag des Experimentes statt.
Als Kontrollmedikament diente auch diesmal Cyproheptadin.

Verbindung	Dosis mg/kg s.c.	1.Tag 1.Zeitabschnitt	1.Tag 2.	14.Tag 1.Zeitabschnitt	14.Tag 2.
GC-46 apfelsaures Salz	2	o+	o	o	o
	8	- 66	- 36	o	o
	3o	- 87	- 5o	- 45	o
Cyproheptadin	2	o	o	o	+ 38o
	4	o	+ 9o	+ 135	+ 76o
	8	o	o	o	+ 23o

Zeitabschnitt = 55 Minuten;
+ = Die Zahlen sind Prozentwerte,die sich auf die Mäuse beziehen,die mit Placebo behandelt wurden.

Zusammenfassung:

Die Kontrolltiere "gewöhnten sich" normal an ihre neue Um-

gebung.Das kommt in einer geringeren Aktivität im zweiten Zeitabschnitt der Beobachtung zum Ausdruck.Diese"Gewöhnung" zeigte sich nach einer Behandlung mit Cyproheptadin nicht, vielmehr trat bei diesen Tieren eine entgegengesetzte Wirkung ein,die sich in einer abnorm hohen individuellen Variation ihrer Aktivität widerspiegelt.Bei diesem Versuch scheint GC-46 beruhigender zu wirken als Cyproheptadin.
Da jedoch das Verhalten,welches Cyproheptadin bei Nagetieren hervorruft,zu stark unterschiedlichen Bewegungen führt,ist eine statistische Auswertung der sedativen Eigenschaften auf ihr Aktivitäts-Spektrum unmöglich.Deshalb kann aus diesem Versuch keine Schlußfolgerung gezogen werden,im Hinblick auf die relative Stärke der beruhigenden Wirkung beider Verbindungen. Die Versuchszeit von 14 Tagen,machte eine Gewöhnung an GC-46 deutlich,während die überschießende Gegenwirkung,die durch Cyproheptadin hervorgerufen wurde,zunahm.

4.Bei diesem Experiment wurde das Verhalten von weiblichen Ratten,unter Einwirkung von GC-46,in einem labyrinthartigen Raum überprüft.
Die Ergebnisse geben die drei folgenden Tabellen wieder.In der Tabelle 1 und 2 werden die Zahlen der 1.und 2.Versuchsperiode getrennt aufgezeigt,in der dritten Tabelle sind nur die Gesamtergebnisse (aus Versuchsperiode 1 und 2) dargestellt. Die Wirkungen beider Versuchsabschnitte gingen in dieselbe Richtung.

Tabelle 1 (Ortsveränderungen in begrenzten Bezirken).

GC-46 Hydrochlorid mg/kg s.c.	Ergebnisse		
	1.VP	2.VP	1.+2.VP
1	44,5	15,6 +-	6o,1 +-
3	47,6	17,3 +-	64,8 +-
1o	34,7 +-	9,4 +-	44,1 +-
Kontrollwert	5o,4	24,4	74,8

VP = Versuchsperiode

Tabelle 2 (Ortsveränderungen im zentalen Teil).

GC-46 Hydrochlorid mg/kg s.c.	Ergebnisse		
	1.VP	2.VP	1.+2.VP
1	1o,5	1,8 +-	12,3 +-
3	11,8	3,2 +-	15,o +-
1o	6,8 +-	2,2 +-	9,o +-
Kontrollwert	1o,4	6,3	16,7

Tabelle 3 (verbleibende Parameter)

GC-46 Hydrochlorid mg/kg s.c.	Zahlenmäßige Ergebnisse aus dem 1.+2.Zeitabschnitt			
	aufrichten	stehen an d. Wand	Kopf heben	Kotentleerung
1	6,o	14,3 +-	23,3 +-	4,5
3	8,o	13,o +-	2o,8 +-	3,7
1o	2,1 +-	6,2 +-	16,o +-	1,1 +-
Kontrollwert	6,1	16,5	29,o	5

Legende zu den Tabellen 1,2 und 3. Wiedergabe der zahlenmäßig erfaßten Ergebnisse jedes Parameters/Versuchabschnitt. +- = statistisch augenfällig geringer als der Kontrollwert.

Zusammenfassung:

Im Hinblick auf die Natur dieses Versuchs,sollte die Auswertung mit einiger Zurückhaltung vorgenommen werden.Die Tiere aller Gruppen,mit Ausnahme der Kontrolltiere,zeigten mehrere ungewöhnliche Erscheinungen.Die Körperhaltung entsprach nicht der Norm;die Tiere gingen mit gekrümmtem Rücken.Die Ratten streubten das Fell und viele fraßen von dem ständig zugänglichen Tablettenfutter.Währenddessen berührte keines der Kontrolltiere,bei diesem oder bei anderen Versuchen,das Futter in Tablettenform.Die Wirkung von GC-46 bedingt eine Hemmung aller Parameter.Die Substanz scheint beruhigende Eigenschaften zu besitzen.

5.Tryptamin-Test.
In diesem Versuch sollte die antagonistische Wirkung von GC-46 und Cyproheptadin,gegen krampfartige Zustände bei Ratten untersucht werden;Ursache dieser Krämpfe soll die Einwirkung von Tryptamin an zentralen 5-HT-Receptoren sein.

Verbindung	ED_{50} (mg/kg)
Cyproheptadin	5
GC-46 Hydrochlorid	1,7

Zusammenfassung:

Bei diesem Experiment war die Wirksamkeit von GC-46 eindeutig stärker als die des Cyproheptadin.

6.Überprüfung weiterer ZNS-Wirkungen.
a)Tremor-Versuch.GC-46 Hydrochlorid war in einer Dosis von 1o mg/kg,subcutan verabreicht,wirkungslos.
Bemerkung:

Die Tatsache,daß GC-46 im Tryptamin-Test Wirkung zeigte,im Tremor-Versuch unwirksam blieb,verdient spezielle Aufmerksamkeit.Das deutet auf eine hohe,selektive,zentrale Aktivität hin.

b)Versuch über das Tötungsverhalten bei Ratten.
GC-46 apfelsaures Salz war in den Dosen 3 und 1o mg/kg, intraperitoneal verabreicht,wirkungslos.

V.Einfluß auf Nahrungsaufnahme und Körpergewicht

Die Wirkung von GC-46 auf Appetit,Wasseraufnahme und Körpergewicht wurde in einem zwölf Wochen dauernden Versuch geprüft.
Resultat:

Nach einer 12-wöchigen Behandlung der Ratten (Ausgangsgewicht 14o g) mit Cyproheptadin (o,75 mg/Tag s.c.) oder GC-46 Hydrochlorid (1,5 mg/Tag s.c.) oder Salz (als Kontrolle) kann festgestellt werden:

1.Cyproheptadin verursacht eine geringe aber deutliche Abnahme der Körpergewichtskurve bei weiblichen Tieren (Abnahme über -1o %)und ein Ansteigen der Kurve bei männlichen Tieren. (Anstieg über +1o %) Diese Gruppe fraß und trank nicht mehr als die Kontrollgruppe.

2.GC-46 führte nicht zu einer Gewichtszunahme der männlichen Tiere,aber es kam auch zu keinem Abnehmen im Vergleich zu den Kontrolltieren; dieser Effekt fand keine statistische Beachtung.Bei den weiblichen Tieren war die Abnahme des Körpergewichts sehr beachtlich (Abnahme -25 %).Während der Versuchszeit war weder die Nahrungsaufnahme noch die Wasserzufuhr entscheidend verändert.

Mit dem apfelsauren Salz von GC-46 wurde ein zweiter Versuch durchgeführt,bei welchem dieselbe Dosis oral verabreicht wurde und zwar über einen Zeitraum von 6 Wochen.Ein Einfluß ließ sich weder auf Körpergewicht noch auf die Nahrungsaufnahme feststellen.
Im Hinblick auf die Bedeutung einer möglichen Auswirkung auf den Appetit,wurde das Experiment mit zwei verschiedenen mittleren Dosen wiederholt und in derselben Zeit ,die Wirkung von Cyproheptadin überprüft.Die Nahrungsaufnahme wurde bei diesem Versuch nicht aufgezeichnet.

Ergebnis:

Geschlecht	Verbind.	Dosis mg/Ratte oral	Durchschnittsgewicht von Gruppen zu 7 Tieren 1	2	3	4	5	6Woche
♀	GC-46 apfels. Salz	o,5	147	166	187	2o5	216	227
		1,o	137	157	174	189	197	21o
♀	Cypro- heptadin	o,5	14o	154	167	181	194	2o4
		1,o	141	157	174	188	199	213
♀	Placebo		141	161	178	192	2o4	217

Geschlecht	Verbind.	Dosis mg/Ratte oral	Durchschnittsgewicht von Gruppen zu 7 Tieren 1	2	3	4	5	6
♂	GC-46 apfels. Salz	o,5	155	2o6	25o	287	325	356+
		1,o	156	2o4	237	271	3oo	322
♂	Cypro-heptadin	o,5	16o	2o6	243	28o	311	334
		1,o	156	2o1	24o	271	298	321
♂	Placebo		155	2o2	239	273	3o6	332

+ = statistisch bedeutender Anstieg

Zusammenfassung:

Es gibt zwei Beispiele eines bedeutenden Wechsels in der Gewichtszunahme,im Hinblick auf die Kontrollwerte;eine bedeutende Abnahme der mit GC-46 behandelten weiblichen Tiere im ersten Versuch und eine bedeutende Zunahme bei der Gruppe weiblicher Ratten mit der kleinen Dosis im letzten Versuch.Zieht man in Erwägung,daß im ersten Versuch die Dosis über 1o mg/kg und im letzten Test die Dosis 6,6 und 3,3 mg/kg war,so sprechen diese Ergebnisse dafür,daß eine Gewichtszunahme sich einstellt nach Verabfolgung kleiner Dosen,während bei hohen Dosen die Verbindung zu einer Gewichtsabnahme führt.Darüberhinaus sprechen diese Zahlen dafür,daß sexuelle Faktoren in den Einfluß von GC-46 auf das Körpergewicht verwickelt sind.

VI.Auswirkungen auf die Ovulation

Verabfolgung von GC-46 Hydrochlorid über einen zeitraum von fünf Tagen.Versuchstier:Ratte.

Behandlung	Ovulation normal	Ovulation um 24 Std. verschoben	Ovulation gehemmt	Durchschnittszahl d.Eier pro Ovulation
Kontrolle	5/5	o/5	o/5	9,2
GC-46 Hydrochlorid 2 x 1 mg	3/6	1/6	2/6	9,o

Zusammenfassung:

Bei diesem Versuch zeigte GC-46 eine schwach ovulationshemmende Wirkung.

In einem zweiten Versuch,wurde das Präparat an den drei letzten Tagen eines Zyklus verabfolgt.Als Versuchstier diente wiederum die Ratte.

Behandlung	Ovulation normal	Ovulation um 24 Std. verschoben	Ovulation gehemmt	Durchschnittszahl d.Eier pro Ovulation
Kontrolle	5/6	1/6	o/6	5,o
GC-46 Hydrochlorid 2 x 1 mg	o/6	1/5	5/6	18,o

Zusammenfassung:

Unter diesen Versuchsbedingungen entfaltete GC-46 eine stark ovulationshemmende Wirkung.Diese Feststellung bringt insofern Übereinstimmung,da auch andere Serotonin-Antagonisten für ihre ovulationshemmenden Fähigkeiten,bekannt sind.

VII. Experimentelle Anti-Migräne-Versuche

Verbindung	Dosis mg/kg i.v.	Änderung vom Ausgangswert in Prozent			
		Blut-druck	Blut-menge	Peripherer Widerstand	Herz-frequenz
Ergotamin	1	+ 125	- 39	+ 27o	o
	1	+ 58	- 4o	+ 17o	o
Methysergid	1	+ 16	- 53	+ 146	o
	1	+ 8	- 26	+ 34	- 14
Cypro-heptadin	1	- 14	+ 14	- 24	+ 6
	1	- 24	- 29	- 7	+ 22
GC-46 Hydrochlorid	5	- 29	- 39	+ 14	
	5	- 4o	- 28	- 6	

		% Änderung d. Peripheren Widerstandes durch							
		Adrenalin 2 µg i.a.		5-HT 2 µg i.a.		Bradykinin 2 µg i.a.		Histamin 2 µg i.a.	
		vor Med.	nach Med.	vor Med.	nach Med.	vor Medikation	nach Medikation	vor Med.	nach Med.
Ergotamin	1					- 6o	- 7o	- 41	- 45
	1	+ 52	- 47	+ 31	- 11				
Methysergid	1	+25o	+13o*	+1o4	- 43				
	1			+ 21	- 2o	- 27	- 57	- 12	- 28
Cypro-heptadin	1	+36o	+34o	+ 62	+ 16	- 36	- 37	- 3o	- 25
	1	+ 58	+ 13	+ 27	+ 32				
GC-46 Hydrochlorid	5	+136	- 4o	+ 95	+ 48				
	5					- 63	- 68	- 36	- 39

13o* es hat den Anschein, als ob dieser Anstieg des peripheren Widerstandes vom Medikament selbst herrührt.

Zusammenfassung:

1. Ergotamin hat stark gefäßkontrahierende Wirkung auf intra- und extracraniale Gefäße, zusammen mit einer ausgeprägten α-adrenolytischen und anti-5-HT-Wirksamkeit. Keine Wirkung zeigte sich als Reaktion auf Bradykinin und Histamin.

2.Methysergid hat auch etwas gefäßkontrahierende Wirkung. Die anti-5-HT-Wirkung ist schwächer als die von Ergotamin, bei dieser Art von Gefäßreaktion.

3.Cyproheptadin verursachte geringe Gefäßerweiterung und wirkte sich nicht merkbar auf die Reaktion der Agonisten aus,mit Ausnahme von 5-Hydroxy-Tryptamin.

4.Im Hinblick auf den erkennbaren Wirkungsgrad von Ergotamin und Methysergid bei Migräne,scheinen diese Ergebnisse zu zeigen,daß hauptsächlich gefäßverengendes und bis zu einem gewissen Grade anti-5-HT- und anti-Adrenalin-Vermögen,jeder gegebenen Substanz,eine anti-Migräne-Wirkung möglich machen.

5.GC-46 zeigte starke α-adrenolytische und schwache anti-5-Hydroxy-Tryptamin-Wirkung.Die gefäßverengende Wirksamkeit war zweifelhaft.

VIII.Verträglichkeitsuntersuchungen

1.Bestimmung von LD_{50}-Werten.

A.Gruppen von 1o Ratten (männl. und weibl. getrennt) wurden ansteigende Dosen von GC-46 (apfelsaures Salz) oral verabfolgt.

Ergebnisse:

$LD_{50/kg}$	männl.Ratte:	2,445 (1,974 - 3,o29) g/kg
	weibl.Ratte:	1,858 (1,389 - 2,485) g/kg

B.Gruppen von 1o Mäusen (männl. und weibl. getrennt) wurden ansteigende Dosen von GC-46 (apfelsaures Salz) oral,intraperitoneal und intravenös verabfolgt.

Ergebnisse:

1.oral $LD_{50/kg}$	männl.Maus:	723,2 (536,8 - 974,5) mg/kg
	weibl.Maus:	618,7 (487,6 - 785,1) mg/kg
2.intraperitoneal		
$LD_{50/kg}$	männl.Maus:	261,7 (24o,1 - 285,3) mg/kg
	weibl.Maus:	298,1 (268,2 - 331,5) mg/kg
3.intravenös		
$LD_{50/kg}$	männl.Maus:	58,2 (53,6 - 63,2) mg/kg
	weibl.Maus:	51,8 (45,9 - 58,5) mg/kg

2.13-wöchiger Medikamentenversuch mit Hunden.

Das Präparat wurde oral verabreicht.

An dieser Untersuchung waren 24 Hunde beteiligt.Die Tiere wurden willkürlich zu vier Gruppen zusammengefasst,von denen jede aus drei männlichen und drei weiblichen Tieren bestand.Eine (Gruppe I) diente als Kontrollgruppe und wurde mit einem Placebo-Präparat behandelt.

Die tägliche Dosierung von GC-46 (apfels.Salz) bei den drei anderen Gruppen war 2,5 mg/kg,1o mg/kg und 4o mg/kg.Diese Gruppen wurden als II,III und IV bezeichnet.

Die Hunde hatten freien Zugang zu Trockenfutter und Wasser (an einer automatischen Wasserzufuhr)während der ganzen Zeit.Der Nahrungsverbrauch wurde täglich registriert.Das Körpergewicht wurde wöchentlich festgestellt.Die Tiere wurden mehrmals am Tage,auf irgendwelche von der Norm abweichenden Auswirkungen hin,beobachtet und wurden einmal im Monat klinisch untersucht, einschließlich einer ophtalmologischen Überprüfung.Laboruntersuchungen fanden vor Beginn der Medikation und nach der 2,8 und 13 Woche statt.

Die Untersuchungen umfassten:

Hämatologie	Blut-Biochemie
Hämoglobin	GOT
gesamtes Zellvolumen	GPT
Erythrocyten-Zahl	alkalische Phosphatase
Leukocyten-Zahl	Gesamt-Bilirubin
Differential-Zell-Zahl	Harn-Stickstoff
BKS	Natrium
Blutgerinnung	Kalium
Prothrombin-Zeit	Bromsulphalein-Retention
partielle Thromboplastin-Zeit	
Urin-Analyse	
ph-Wert	Glucose
spezifisches Gewicht	Protein
Farbe	Sediment
Erscheinungsform	

Außerdem wurde ein Glucose-Toleranz-Test durchgeführt.
Am Ende des Versuchs wurden die Hunde getötet und seziert. Die Organgewichte von Leber, Nieren, Herz, Milz, Thymus, Nebennieren, Thyroid, Pankreas, Gehirn, Gonaden, Epididymidis, Prostata und Uterus wurden festgestellt.
Eine histologische Untersuchung wurde an den schon erwähnten Organen und außerdem an Trachea, Lunge, Aorta, Rückenmark, Speicheldrüsen, Lymphknoten, Skelettmuskulatur, Haut, Vagina, Ösophagus, Magen, Dünn- und Dickdarm und der Gallenblase vorgenommen.

Ergebnisse:

Die männl. und weibl. Hunde der Gruppe mit der hohen Dosierung (4o mg/kg/Tag) erbrachen sich fast täglich während der ersten vier Versuchstage. Diese Medikamentenwirkung nahm nach dieser Zeit bei allen sechs Tieren ab, trat aber gelegentlich bis zum Ende des Versuchs auf. Die Hunde erbrachen 3o-6o Minuten nach Verabreichung des Medikaments. Die Tiere waren unruhig und zeigten eine mäßige motorische Inkoordination der Hinterläufe. Diese Symptome wurden fast täglich beobachtet und dauerten von 3o bis 6o Minuten nach der Medikation. Danach schliefen die Hunde über eine Stunde.
Die Tiere erholten sich in einem Zeitraum von zwei Stunden nach der Medikamentenverabreichung. Die dargestellten Symptome traten auch bei der Gruppe mit mittlerer Dosierung (1o mg/kg/Tag) auf, aber zu einem geringeren Grad.
Keine dieser Erscheinungen zeigte sich bei den Hunden, die die kleinste Dosis (2,5 mg/kg/Tag) bekamen. Die Medikation hatte keinen Einfluß auf das Körpergewicht und die Nahrungsaufnahme.

Die klinische Untersuchung brachte keine Abnormität zutage.
Die Laboruntersuchungen einschließlich Hämatologie, Blutgerinnung, Blut-Biochemie und Urin-Analyse zeigten normale Werte bei allen Gruppen. Die individuellen und die Durchschnittsgewichtsdaten zeigten keine durch das Präparat hervorgerufenen Auswirkungen.

Einige kleine Normabweichungen, welche sich bei den pathologischen und histologischen Erhebungen herausstellten, waren nicht durch das Medikament verursacht, sondern können parasitärem Einfluß zugeschrieben werden.

3.Tägliche orale Medikation bei Ratten 13-Wochen lang.

192 Ratten fanden bei diesem Versuch verwendung.Die Tiere wurden willkürlich zu 4 Gruppen zusammengefasst von denen jede 24 männliche und 24 weibliche Ratten umfasste.GC-46 (apfels.Salz) wurde oral verabreicht.Eine Gruppe diente als Kontrollgruppe (Gruppe I) und erhielt täglich ein Placebo-Präparat.Die tägliche Dosis der andern Gruppen war:2,5 mg/kg (Gruppe II), 1o mg/kg (Gruppe III) und 4o mg/kg (Gruppe IV).
Die Dosis in der letzten Gruppe wurde nach 8 Wochen verdoppelt und nach 1o Wochen vervierfacht.
Die Ratten waren einzeln,in Käfigen aus rostfreiem Stahl untergebracht,und hatten jederzeit Zugang zu Trockenfutter und Wasser (von einer automatischen Wasserzufuhr).

Körpergewicht und Nahrungsverbrauch wurden wöchentlich festgestellt.Die Tiere unterlagen einer täglichen Beobachtung auf irgendwelche Abweichungen von der Norm.6 männl. und 6 weibl. Tiere jeder Gruppe wurden nach 2,4 und 8-wöchiger Medikation getötet und seziert.Die 12 Uberlebenden jeder Ausgangsgruppe wurden am Ende des Gesamtversuchs (nach 13 Wochen) getötet.

Die Laboruntersuchungen sowie histopathologische Untersuchungen wurden an allen,zu den verschiedenen Zeitpunkten getöteten, Ratten durchgeführt.Es handelt sich hierbei um dieselben Untersuchungen wie bei dem zuvor beschriebenen Hundeversuch.

Ergebnisse:

Bei den Ratten,die mit dem Medikament wurden,konnte kein abnormes Verhalten festgestellt werden,selbstals die Dosis von 4o mg/kg verdoppelt und vervierfacht wurde in der zweiten Hälfte des Versuchs.
Zwei Ratten wurden tot in ihren Käfigen aufgefunden.Eine männl. Ratte der Gruppe IV starb 5 Wochen nach Beginn des Versuches, die andere,eine weibl. der Gruppe I starb zwei Tage bevor der Test abgeschlossen wurde.Die grobe Untersuchung dieser zwei Ratten förderte bei der männlichen keine Abnormität zutage, außer daß der Magen mit einer festen Masse von Nahrung angefüllt war.Die weibl.Ratte der Gruppe I starb an einer Pneumonie.

Eine Hemmung der Gewichtszunahme wurde sowohl bei den mit GC-46,als auch bei den mit Placebo behandelten weibl.Tieren beobachtet.Diese trat deutlich bei der Gruppe mit der hohen Dosierung hervor und nahm im Verlauf des Versuches zu.Die Nahrungsaufnahme nahm bei der Gruppe IV ab und stimmte mit der langsamen Gewichtszunahme überein.

Die Ergebnisse der Laboruntersuchungen bewegten sich alle in normalen Grenzen mit Ausnahme der Blutzuckerwerte.Bei den mit GC-46 behandelten Ratten,sowohl bei den männl. als auch bei den weibl.,scheinen die Blutzuckerwerte niedriger im Vergleich zu den Kontrolltieren.
Diese Wirkung wurde 4,8 und 13 Wochen nach Beginn der Medikation festgestellt und mag vielleicht von einer α-adrenolytischen Wirkung von GC-46 herrühren.

Grobe anatomische Untersuchungen aller Ratten und histopathologische Untersuchungen von 6 Ratten der Gruppe I und 24 Ratten der Gruppe IV welche 13 Wochen behandelt wurden,zeigten keine durch das Medikament verursachte Veränderung(Abweichung von der Norm).

Zusammenfassung:

Die Tierversuche mit GC-46 zeigen die Fähigkeit dieser Verbindung,die Einwirkung von 5-Hydroxy-Tryptamin (5-HT) an den Bronchien,am isolierten Uterus,auf den Blutdruck und auf die Permeabilität der Kapillaren zu vermindern.Die Verbindung hemmt die ödembildende Wirkung von 5-HT (Serotonin).Außerdem wurde festgestellt,daß GC-46 Krämpfen,die durch Tryptamin hervorgerufen werden und die man sich durch den Angriff von Tryptamin an zentralen 5-HT-Rezeptoren erklärt,entgegenwirkt.
In einer Reihe von Untersuchungen mit ganglien-geblockten Hunden,wurde die Anti-Adrenalin-Wirkung geprüft und es zeigte sich,daß letztere gegenüber der Anti-5-HT-Wirkung vorherrschte. Einige Versuche schlossen die Prüfung der Anti-Histamin-Wirkung von GC-46 ein.Die Verbindung vermindert die Aufnahmefähigkeit der Bronchien für Histamin und das durch Histamin hervorgerufene Odem.Als cardiovasculäre Aktivität von GC-46 stellte sich ein starker α-adrenolytischer Effekt heraus.

Was die Anti-Inflammatorische Eigenschaft von GC-46 betrifft, so zeigte die Verbindung mäßige Aktivität im Ratten-Pfoten-Ödem-Test,der mit Kaolin und Cobragift als Reizmittel durchgeführt wurde.Im UV-Erythem-Test war das Präparat bei subcutaner Verabfolgung schwach aktiv,bei oraler Gabe inaktiv.

Die ZNS-Aktivität wurde zuerst im "Reserpin-Antagonismus-Test" erforscht.GC-46 zeigte die Tendenz,die durch Reserpin hervorgerufene Hypothermie zu erleichtern.Dasselbe trifft für Cyproheptadin zu,das zum Vergleich herangezogen wurde.
Die Beobachtungen,die mit dem Medikament in einem Versuch ermittelt wurden,welcher die Verhaltensweise von Ratten in einem Labyrinth zeigt,mögen auf die beruhigenden Eigenschaften hinweisen.Die neue Verbindung war wirkungsvoller als Cyproheptadinbei der Verminderung motorischer Tätigkeit von Mäusen.
Da jedoch Cyproheptadin bei den Neuropharmakologen dafür bekannt ist,daß es ein Syndrom der übersteigerten Reaktivität veranlaßt,kann keine Schlußfolgerung gezogen werden,ob GC-46 nun mehr oder weniger beruhigend wirkt als Cyproheptadin.
Die Tatsache,daß das neue Präparat weniger wirkungsvoll war in der Verstärkung des durch Hexobarbital hervorgerufenen Schlafes als Cyproheptadin,macht deutlich,daß die zuerst genannte Verbindung weniger beruhigend wirkt als die letztere.
Im Tremor-Test und im Versuch über das Tötungsverhalten stellte sich GC-46 als unwirksam heraus.

In einer Untersuchung über den Einfluß der Verbindung auf Nahrungsverbrauch und Gewicht,welche mit Ratten durchgeführt wurde,zeigte sich,daß kleine Dosen zu einer Zunahme,hohe Dosen zu einer Abnahme des Gewichtes führen.
Wie bestimmte andere Anti-Serotonin-Verbindungen übt auch GC-46 eine hemmende Wirkung auf die Ovulation aus.
Schließlich wurde in experimentellen Anti-Migräne-Versuchen herausgefunden,daß GC-46 starke α-adrenolytische- und schwache Anti-Serotonin-Wirkung hat.

Die Bestimmung von LD_{50}-Werten wurde an Ratten und Mäusen vorgenommen.Bei beiden Arten waren diese Werte sehr hoch.Ferner wurden Verträglichkeitsuntersuchungen an Hunden und Ratten durchgeführt.Beiden Tierarten wurde das Medikament 13 Wochen lang täglich oral verabfolgt.Bei den Hunden wurden folgende Beobachtungen gemacht:

Erbrechen während der ersten vier Tage des Versuchs und gelegentlich auch an späteren Tagen;kurzdauernde mäßige motorische unregelmäßigkeiten und Müdigkeit täglich nach Verabreichung des Präparates.Diese Symptome zeigten sich am stärksten in der Gruppe mit der hohen Dosis,weniger bei der Gruppe mit mittlerer Dosis und überhaupt nicht bei der Gruppe mit kleiner Dosis.Andere Abweichungen von der Norm wurden nicht festgestellt.Alle Parameter der Laboruntersuchungen hielten sich in dem Bereich des Normalen.Die großen anatomischen und histopathologischen Untersuchungen ergaben keine durch das Medikament hervorgerufenen Veränderungen.
Bei den Ratten zeigte sich eine von der Dosis abhängige Abnahme des Körpergewichts,besonders bei den weiblichen Tieren. Die Laboruntersuchungen ergaben keine Absonderlichkeiten,abgesehen von der Höhe des Blutzuckers der Ratten beiderlei Geschlechts,welche abnahm.Keine vom Medikament verursachte Veränderung ergaben die anatomischen und histopathologischen Untersuchungen.

Nachdem nun die Tierversuche,die mit dem neuen Präparat durchgeführt wurden,in großen Zügen geschildert worden sind,soll im Anschluß ein kurzdauernder Verträglichkeitstest am gesunden Menschen,mit Aufbau und Ergebnissen dargestellt werden.
Für diese Untersuchung stellten sich zwei weibliche Probanden zur Verfügung.

Nach den Richtlinien für die klinische Prüfung von Arzneimitteln,die von der "Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin" formuliert wurden,"können Stoffe mit objektiv schwer nachprüfWirkung,z.B.Sedativa,Hypnotika,Tranquilizer,Analgetika,

Spasmolytika und Vasodilatatoren,zur Feststellung von Unverträglichkeitserscheinungen und Nebenwirkungen an freiwillig sich zur Verfügung stellenden,gesunden Personen geprüft werden,bevor sie zur Testung am kranken Menschen gelangen." Diese Anregung wurde hier aufgegriffen.

Sinn und Zweck dieser Verträglichkeitsuntersuchung sollte sein, eine erste informative Grundlage für weitere klinische Prüfungen zu erarbeiten.

B.UNTERSUCHUNGEN MIT DEM PRÄPARAT AM MENSCHEN

Der Verträglichkeitstest wurde in einem modern eingerichteten Kreiskrankenhaus wenige Kilometer von einer Universitätsstadt durchgeführt und vom Klinikdirektor persönlich überwacht.

VERSUCHSBEDINGUNGEN

Die Versuchspersonen wurden für die Zeit der Untersuchung in einem Zweibettzimmer des Krankenhauses untergebracht und erhielten dort auch zu den Essenszeiten die Vollkost der 2. Pflegeklasse.Durch die stationäre Aufnahme war ein reibungsloser Ablauf der Versuche gewährleistet,da jeder Schritt besprochen und in den Krankenhausbetrieb eingearbeitet werden konnte.

DOSIERUNG

GC-46 lag in Form von Tabletten vor.Eine Tablette enthielt 5 mg der aktiven Substanz.Über einen Zeitraum von 19 Tagen nahmen beide Versuchspersonen das Präparat nach folgendem Schema ein:

Versuchstag	8 Uhr	11 Uhr	19 Uhr
1. - 5.	2,5	2,5	2,5
8.- 12.	5	5	5
15.- 18.	1o	1o	1o
19.	15	15	15

Dosisangaben in der vorangegangenen Tabelle in Milligramm. 6.,7.,13 und 14.Tag waren medikationslos.

ÜBERSICHT ÜBER DIE UNTERSUCHUNGEN

Die zur Verfügung stehende Zeit,wurde in drei gleiche Einheiten von je fünfeinhalb Tagen unterteilt.Während dieser Zeit wurden unter möglichst konstanten Bedingungen folgende Untersuchungen vorgenommen:

Blutdruck-,Puls- und Temperaturmessungen,einfache Muskelkraftbestimmungen,großes und kleines Laborprogramm,Ruhe-, Steh- und Belastungs-EKG,EEG-Aufzeichnungen,neurologischer und internistischer Status,intravenöse Glucose-Belastung u. psychophysische Untersuchungen(Einfädel- und Konzentrationsleistungstest).

Außerdem wurde jeden zweiten Tag der 24-Stunden-Urin gesammelt.(Die Aufbewahrung erfolgte unter Null Grad Celsius). Davon wurden je Versuchsperson 2oo Kubikzentimeter bei minus zwanzig Grad eingefroren.Die Urinproben wurden am Ende des Versuches der pharmazeutischen Firma zur Analyse übergeben.

Im Verlauf des Gesamtversuchs wurde dreimal eine intravenöse Glucose-Belastung nach Conard durchgeführt und zwar am 3. Kontrolltag(d.h.ohne Medikament),am 5.Versuchstag und am 19. Versuchstag.Bei der letzten Glucose-Toleranz-Bestimmung wurde zwei Stunden vorher,15 Milligramm des Präparates GC-46 eingenommen.

EEG-Aufzeichnungen wurden während des gesamten Versuches viermal vorgenommen und zwar am 1.Kontrolltag,sowie am 5., 12. und 19.Versuchstag.

Von beiden Probanden wurden laufend subjektive Empfindungen, nach einem bestimmten Schema,aufgezeichnet.

Vor Beginn des eigentlichen Versuchs wurden Kontrolluntersuchungen durchgeführt.

1.Kontrolltag

Harnlassen für Urinstatus,Körpergewichtsfeststellung,Blutentnahme (großes Laborprogramm),EKG,Thoraxröntgenaufnahme,Blutzuckerbestimmung,internistischer und neurologischer Status, EEG-Aufzeichnung.

2.Kontrolltag

24-Stunden-Urin wurde gesammelt und davon,je Versuchsperson, 2oo Kubikzentimeter eingefroren.

3.Kontrolltag

Glucose-Toleranz-Bestimmung nach Conard,psychophysische Leistungstests,Kreislaufprüfung nach Schellong.

Angaben zu den Versuchspersonen

	Alter	Größe	Gewicht am			
			1.KT	5.VT	12.VT	19.VT
Versuchsperson	A 24 Jahre	169 cm	62	62	62	62,5
Versuchsperson	B 26 Jahre	164 cm	53,5	53,5	54	54,5

Erläuterung:
KT = Kontrolltag,VT = Versuchstag,Gewichtsangaben in Kilogramm.

AUFBAU EINER VERSUCHSEINHEIT VON FÜNFEINHALB TAGEN

1.,2.und 3.Tag

8 Uhr	Medikation,anschließend Blutdruck-,Puls- und Temperaturmessung,Frühstück
10^{30}	2.Blutdruck-,Puls- und Temperaturmessung
11^{00}	Medikation,Mittagessen
19^{00}	Medikation,3.Blutdruck-,Puls- und Temperaturbestimmung, Abendessen

4.Tag

7 Uhr	Blutentnahme (kleines Laborprogramm),Harnlassen für Urinstatus
8 Uhr	Medikation,Blutdruck-,Puls- und Temperaturbestimmung,Frühstück
10^{30}	2.Blutdruck-,Puls- und Temperaturmessung
11^{00}	Medikation,Mittagessen
19^{00}	Medikation,Blutdruck-,Puls- und Temperaturmessung,Abendessen

5.Tag

8 Uhr	Medikation,Blutdruck-,Puls- und Temperaturbestimmung,Frühstück
10^{30}	2.Blutdruck-,Puls- und Temperaturmessung
11^{00}	Medikation,Mittagessen
12^{30}	Kreislaufprüfung nach Schellong, psychophysische Leistungstests
16^{00}	EEG-Ableitungen
20^{00}	Medikation,Blutdruck-,Puls- und Temperaturmessung,Abendessen

6.Tag

7 Uhr	Blutentnahme (großes Laborprogramm),Harnlassen für Urinstatus
8 Uhr	Frühstück
10^{00}	Elektrocardiographische Untersuchung
11^{00}	Neurologischer und internistischer Status, Mittagessen

Der Nachmittag des 6.Tages und der 7.Tag waren versuchs- bzw. medikationsfrei.
An den Tagen,an denen EEG-Ableitungen vorgenommen wurden,erfolgte die dritte Medikation mit anschließender Blutdruck-, Puls- und Temperaturbestimmung um 2o Uhr,also eine Stunde später als gewöhnlich.

UNTERSUCHUNGSMETHODEN UND -ERGEBNISSE

Auf die Methodik der einzelnen Versuche soll nur insoweit eingegangen werden als unbedingt erforderlich.Es galt vor allen Dingen die Ergebnisse in übersichtlicher Form darzustellen.

I.Internistische und neurologische Untersuchungen

Der ausführliche internistische Befund wurde am 1.Kontrolltag nach den allgemein bekannten und üblichen Richtlinien unter Berücksichtigung der von MÜLLER-SEIFERT aufgestellten Regeln erhoben.Besonders geachtet wurde sowohl bei der internistischen als auch bei der neurologischen Befunderhebung auf Hinweise für vegetative Regulationsstörungen.

Um neurale und starke akute neurotoxische Medikamentenwirkungen zu erfassen wurden nach einer Aufstellung von KLOOS die üblichen Untersuchungen durchgeführt.

Die Untersuchungen fanden statt am 1.Kontrolltag,sowie am 6., 13. und 2o.Versuchstag.Dies gilt für internistische und neurologische Überprüfung.

Ergebnis:

Die internistischen und neurologischen Untersuchungen,die am 6.,13,und 2o.Versuchstag durchgeführt wurden,brachten keine Unterschiede zu der am 1.Kontrolltag abgewickelten Untersuchung.

II.Blutdruck-,Puls- und Temperaturbestimmungen

Die Messungen wurden an allen Versuchstagen dreimal ausgeführt. Die Ermittlung des Blutdrucks(nach Riva-Rocci) wurde stets am rechten Arm vorgenommen.Verwendung fand immer dasselbe Hg-Manometer.Bei der Bestimmung der Pulsfrquenz zählten die Versuchspersonen selbst eine volle Minute die Pulsschläge,durch Betasten der arteria radialis.Die unmittelbar vor der Kreislaufmessung durchgeführte Bestimmung der Körpertemperatur erfolgte durch rektale Messung mit einem handelsüblichen Hg-Thermometer über einen Zeitraum von fünf Minuten.
Zur Bestimmung der absoluten Muskelkraft fand ein in Kilopond geeichtes Stahlfederdynamometer Verwendung,welches stets mit der rechten Hand gedrückt wurde.

Ergebnis:

Die Werte der Blutdruck-,Puls- und Temperaturmessungen sind im Anschluß tabellarisch zusammengestellt.

Die Werte der Muskelkraftbestimmungen wurden nicht aufgezeichnet,da sich die Methode als zu ungenau erwies.Kleine Unterschiede in der Handhabung des Meßgerätes beeinflußten die Meßergebnisse sehr deutlich.

Versuchsperson A

Blutdruck			
8^{00}	10^{30}	19^{00}	
100/70	90/60	90/60	1.KT
115/80	100/70	110/80	2.KT
95/70	100/80	110/80	1.VT
100/65	100/70	110/75	2.VT
100/70	115/80	115/80	3.VT
100/55	110/70	110/65	4.VT
110/80	90/55	100/70	5.VT
100/65	90/65	95/65	8.VT
100/60	90/50	110/80	9.VT
105/70	95/60	115/80	10.VT
95/60	95/70	110/75	11.VT
105/70	100/80	105/75	12.VT
105/70	105/75	110/80	15.VT
95/60	105/70	110/80	16.VT
100/60	90/60	110/75	17.VT
110/60	100/60	105/75	18.VT
95/65	100/55	110/70	19.VT

Temperatur			
8^{00}	10^{30}	19^{00}	
37,0	37,1	36,6	1.KT
37,0	36,8	37,0	2.KT
37,0	37,4	37,3	1.VT
36,8	37,2	37,2	
37,2	37,3	37,5	
37,2	37,2	37,4	
37,3	37,1	37,2	5.VT
37,2	37,0	37,1	8.VT
37,2	37,0	37,2	
37,0	37,1	37,1	
36,9	37,1	37,0	
36,9	37,3	37,3	12.VT
37,0	37,1	37,2	15.VT
37,3	37,2	37,2	
36,9	37,1	37,1	
37,0	37,2	37,3	
37,3	37,2	37,3	19.VT

Puls			
8^{00}	10^{30}	19^{00}	
74	80	70	1.KT
84	86	84	2.KT
88	72	82	1.VT
80	68	78	
80	72	80	
92	64	84	
100	80	76	5.VT
72	62	58	8.VT
62	80	76	
80	60	92	
72	64	80	
72	64	84	12.VT
92	68	68	15.VT
72	76	76	
74	76	80	
78	76	86	
96	78	76	19.VT

Erläuterung:

KT = Kontrolltag

VT = Versuchstag

Versuchsperson B

Blutdruck			
8^{00}	10^{30}	19^{00}	
120/80	120/80	120/80	1.KT
110/70	110/80	120/85	2.KT
100/70	105/70	105/80	1.VT
110/65	105/75	110/80	
105/70	135/90	110/70	
110/80	105/70	110/80	
125/85	115/70	120/80	5.VT
110/70	120/80	110/70	8.VT
105/70	90/65	100/60	
100/55	110/70	115/75	
100/70	105/65	105/65	
110/80	105/70	110/70	12.VT
115/75	105/70	110/75	15.VT
95/65	110/75	110/70	
100/70	130/80	105/70	
100/60	110/75	110/70	
120/80	110/70	110/75	19.VT

Puls			
8^{00}	10^{30}	19^{00}	
80	72	68	1.KT
68	72	66	2.KT
78	76	88	1.VT
68	68	78	
64	72	80	
68	64	72	
64	68	70	5.VT
76	62	68	8.VT
64	76	68	
80	64	68	
68	68	76	
72	68	78	12.VT
88	64	72	15.VT
68	60	64	
60	68	72	
72	68	68	
64	88	72	19.VT

Temperatur			
8^{00}	10^{30}	19^{00}	
37,2	37,3	36,9	1.KT
37,2	37,2	37,1	2.KT
37,1	37,5	37,3	1.VT
37,2	37,4	37,2	
37,1	37,5	37,4	
37,3	37,1	37,4	
37,3	37,2	37,3	5.VT
37,3	37,3	36,9	8.VT
36,9	37,1	37,3	
37,0	37,0	37,1	
37,2	37,3.	37,3	
37,0	37,2	37,0	12.VT
36,9	36,9	37,1	15.VT
37,2	37,0	37,2	
37,0	37,2	37,4	
37,2	37,2	37,3	
37,2	37,4	37,1	19.VT

III.Kreislaufregulationsprüfung nach Schellong

Am 3.Kontrolltag,sowie am 5,.12. und 19.Tag des Versuches wurde in Abänderung der Orginalausführung von SCHELLONG/ LÜDERITZ eine Kreislaufregulationsprüfung vorgenommen.

Vorbereitung:

Der Proband lag sieben Minuten in entspannter Ruhelage auf dem Bett.

Ruhewert:

Dann wurden Blutdruck(RR) und Pulsfrequenz während des Liegens im Abstand von je 45 Sekunden dreimal hintereinander bestimmt.

Stehwert:

Die Versuchsperson stand 5 Minuten auf.Unmittelbar nach dem Aufstehen und anschließend im Abstand von je 45 Sekunden wurden 6-7 RR- und Pulsfrequenzmessungen durchgeführt.Nach dem anschließenden Wiederhinlegen erfolgten 3-5 Messungen.

Belastungswert:

Sofort im Anschluß an an 2o Kniebeugen,die in 4o Sekunden auszuführen waren,legte sich die Versuchsperson wieder hin.Sofort und laufend weiter in Abständen von je 45 Sekunden wurden Blutdruck- und Pulsmessungen bis zum Wiedererreichen der Ruhewerte (bzw. maximal 7 Messungen)vorgenommen.

Der Stehwert liefert Anhaltspunkte für orthostatische Regulationsstörungen im peripheren Kreislauf.Der Belastungsversuch gibt im wesentlichen Aufschluß über die Anpassungsfähigkeit des Herzens bei körperlichen Belastungen und zeigt stärkere hämodynamisch ins Gewicht fallende Herzinsuffizienzen an.

Ergebnis der Kreislauffunktionsprüfung

	Ruhewert			
	VT	RR	Ampl. (Torr)	Puls
VP A	3.KT	1oo/7o	3o	6o
	5.VT	9o/6o	3o	68
	12.VT	9o/6o	3o	64
	19.VT	95/65	3o	72
VP B	3.KT	1o5/65	4o	64
	5.VT	1oo/6o	4o	76
	12.VT	1o5/65	4o	76
	19.VT	1oo/6o	4o	68

	Stehwert				
	Änderung syst.	diast.	Ampl. %	Puls	VT
VP A	+5	+1o	83	76	3.KT
	+2o	+2o	1oo	76	5.VT
	+15	+2o	83	8o	12.VT
	+2o	+15	117	78	19.VT
VP B	+5	+15	75	82	3.KT
	o	+1o	75	8o	5.VT
	+5	+15	75	76	12.VT
	+5	+1o	87	8o	19.VT

	Belastungswert					
	VT	Änderung syst.	diast.	Ampl. %	Puls	AW x erreicht n. Messungen
VP A	3.KT	o	-1o	133	68	5
	5.VT	+35	o	217	76	5
	12.VT	+15	-5	167	8o	5
	19.VT	+25	o	183	82	6
VP B	3.KT	+15	+15	1oo	7o	4
	5.VT	+2o	+5	137	8o	5
	12.VT	+2o	+1o	125	88	4
	19.VT	+2o	+5	137	78	5

Erklärung:

VP = Versuchsperson, KT = Kontrolltag, VT = Versuchstag

IV.Elektrocardiographische Untersuchungen

Am 1.Kontrolltag,sowie am 6.,13.und 2o.Versuchstag wurde ge-
1o Uhr von den Versuchspersonen ein kombiniertes Ruhe-,Steh-
und Belastungs-EKG aufgezeichnet.
Die Untersuchungen wurden stets am selben Gerät und von der-
selben technischen Assistentin vorgenommen.Die Aufzeichnungen
wurden immer vom selben Arzt ausgewertet.

Da sich keine sicheren Einflüsse des Medikamentes auf das EKG
feststellen ließen,soll hier auf weitere Ausführungen ver-
zichtet werden.

V.Elektroencephalographische Untersuchungen

Das EEG liefert ein reichhaltiges Bild der elektrischen Ge-
hirnaktivität;ein komplexes und variables Bild,das von dem
biologischen Ausgangsverhalten abhängt.Es gibt keine Beziehung
dem Elektroencephalogramm und besonderen Gedanken;das EEG ver-
ändert sich aber mit dem Alter,mit Wachheit oder Schlaf,Auf-
merksamkeit oder Zerstreuung,Bedürfnis nach Frischluft,mit
Hunger,Durst oder Sattheit (FISCHGOLD/DREYFUSS-BRISAC).

Im vorliegenden Versuch war zu prüfen,ob die Probanden,bei
denen am 1.Kontrolltag,am 5.,12.und 19.Tag des Medikamenten-
tests EEG-Ableitungen vorgenommen wurden,unter Einwirkung des
Präparates Schlafstadien zeigten.

Ergebnisse:

Versuchsperson A

1.Kontrolltag: Partielles Beta-EEG.Herdstörungen sind nicht
nachweisbar.

5.und 12.
Versuchstag: Zunahme der eingestreuten kleinen 1o-12 sec.
Alphawellen.

19.Versuchstag: Keine wesentliche Anderung.Die Ableitungen jetzt mehr das Bild des unregelmäßigen EEG bei Rückgang der Betarhythmen.

Versuchsperson B

1.Kontrolltag: Unregelmäßiges EEG mit häufigen Betarhythmen.

5.und 12. Versuchstag: Deutliche occipitale Alpharhythmen,teilweise Alphaspindeln.

19.Versuchstag: Keine wesentliche Anderung.

Zusammenfassung:

Die Verlaufskontrollen bieten bei Zunahme der Medikation keine wesentliche Änderung.Insbesondere kommt es durch Medikamentenwirkung nicht zu einer Verdrängung der Grundaktivität bzw.zu Schlafstadien.Keine ins Auge springende Zunahme der Betaaktivität.Bei den Ableitungen beider Versuchspersonen eher besser ausgeprägte Alphaaktivität.

VI.Laboruntersuchungen

Am 1.Kontrolltag,am6.,13.und 2o Versuchstag wurde das "große Laborprogramm",an den Versuchstagen 4,11 und 18 das "kleine Untersuchungsprogramm" abgewickelt.

Das große Programm umfasste:

Blutstatus (Hämoglobin,Erythrozyten,Hb_E-Wert,Reticulozyten, Hämatokrit,Leukozytenzahl und weißes Differentialblutbild,Thrombozytenzahl)

Serum-Amylase,Harn-Amylase,alkalische Phosphatase,GOT,GPT

Bilirubin,Cholesterin,Harnstoff-N,Harnsäure,Eisen,Phosphor

Elektrolyte (Na,K,Ca,Cl)

Thromboplastinzeit

Blutzucker (nüchtern und 11^{oo})

Elektrophorese

Harnstatus (spez.Gewicht,ph-Wert,Eiweiß,Zucker,Aceton,Blut, Urobilinogen/Urobilin,Bilirubin,Sediment)

LDH und Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit (BKS)

Das kleine Laborprogramm beinhaltete:

Blutstatus (Hämoglobin, Erythrozyten, Hb_E-Wert, Leukozytenzahl, weißes Differentialblutbild, Thrombozytenzahl).

Alkalische Phosphatase, GOT, GPT.

Harnstatus (spezifisches Gewicht, ph-Wert, Eiweiß, Zucker, Aceton, Blut, Urobilinogen/Urobilin, Bilirubin, Sediment).

LDH

BKS

Das kleine Programm enthält also nur die wichtigsten toxikologischen Untersuchungen.

Nachfolgend die Laborergebnisse in Tabellenform.

Erläuterung zur Tabelle:

(+) = ganz vereinzelt
\+ = vereinzelt
++ = mehrere
+++ = zahlreich
PE = Epithel
L = Leukozyten
KT = Kontrolltag
VT = Versuchstag

Versuchsperson A

	1.KT	4.VT	6.VT	11.VT	13.VT	18.VT	2o.VT
Hb	15,1	14,1	14,1	14,o	14,3	13,8	12,9
Ery	4,91	4,57	4,29	4,72	4,51	4,99	4,o3
Hb_E	31	28	31	33	3o	31	32
Ht	45		4o		4o		39
Ret $^{o}/_{oo}$	12		21		27		19
Leuko	114oo	62oo	52oo	62oo	54oo	57oo	55oo
Stab	1o	-	4	-	-	-	2
Seg	74	52	52	53	61	7o	56
Eos	1	6	1	3	1	2	3
Baso	-	1	1	1	1	-	1
Mono	5	5	15	4	4	5	11
Lympho	1o	36	27	39	33	23	27
x 1ooo Thrombo	297	145	158	27o	176	249	332
S-Amyl.	666		1o76		111o		881
H-Amyl.	3536		4254		692o		2563
a-Phos.	16	16	16	16	16	16	16
GOT	7	7	8	7	5	8	7
GPT	4	4	5	5	5	7	4
Bil.	o,72	o,3o	o,3o		o,4o		o,45
Chol.	272		22o		22o		228
H-N	2o,o		15,o		15,o		2o,o
Hs.	5,3		3,8		4,4		4,1
Fe	174		5o		95		81
P	4,71		4,1o		3,9o		3,66

Versuchsperson A

	1.KT	4.VT	6.VT	11.VT	13.VT	18.VT	2o.VT
Na	138		142		138		144
K	3,7		3,8		3,9		3,8
Ca	8,9		8,4		8,6		8,7
Cl	1o3		112		112		112
TPZ	1oo		1oo		1oo		1oo
Blut- 9^{oo}	83		9o		93		88
Zuck. 11^{oo}	153		71		132		148
A	62						58
α_1	4,5						5,o
α_2	7,5						9,o
β	11						11
γ	15						17
E	7,6						6,7
spez. Gew.	-	-	-	-	1o26	-	-
ph	6	6	6	6	6	6	6
E	+	Spur	-	+	Spur	-	-
Z	-	-	-	-	-	-	-
Ac	mäßig	Spur	-	-	-	(+)	-
Blut	-	-	-	++ Regelblutung	+	-	-
Ubg./ Uro.	-	-	-	-	-	-	-
Bil.	-	-	-	-	-	-	-
Sed.	Ery(+) L(+) Bakt(+) Griess Schleim	o-1L Bakt++ Griess Urate	etw. Urate	viel Ery Urate	o-1L Bakt++ Ery Griess	Krist. Bakt+ Griess	CaOx Bakt+ Schleim Griess
LDH	175		175	143	158	175	143
BKS	5/1o	11/26	2o/3o	6/13	7/14	3/6	5/12

spez.Gewicht konnte nicht bestimmt werden,da zu wenig Material.

Versuchsperson B

	1.KT	4.VT	6.VT	11.VT	13.VT	18.VT	2o.VT
Hb	14,1	13,9	14,1	14,2	14,1	13,8	12,5
Ery	4,57	4,4o	4,42	4,25	4,5o	4,27	3,8o
Hb_E	31	31	32	34	31	32	33
Ht	41		39		41		38
Ret $^{o}/_{oo}$	12		42		28		/
Leuko	48oo	62oo	55oo	53oo	5ooo	51oo	54oo
Stab	-	3	-	-	-	-	3
Seg	63	59	59	49	51	46	64
Eos	1	-	2	-	-	4	3
Baso	-	1	-	1	2	1	1
Mono	5	7	4	4	5	5	7
Lympho	31	3o	35	46	42	44	22
x 1ooo Thrombo	234	12o	1o1	287	132	2o6	274
S-Amyl.	113		1425		49o		1415
H-Amyl.	4151		2358		2615		3383
a-Phos.	16	16	16	16	16	16	16
GOT	5	11	7	5	7	1o	7
GPT	5	7	5	4	5	5	5
Bil.	o,58		o,27		o,45		o,28
Chol.	224		223		237		22o
H-N	2o		12,5		17,5		2o
Hs.	4,2		4,2		4,o		4,3
Fe	173		72		15o		61
P	2,83		3,1		3,2		3,o

Versuchsperson B

	1.KT	4.VT	6.VT	11.VT	13.VT	18.VT	2o.VT
Na	135		142		136		14o
K	3,8		4,o		4,1		4,2
Ca	8,6		9,o		8,7		8,6
Cl	1o3		112		114		1o8
TPZ	1oo		1oo		1oo		1oo
Blut- 9‰	98		1o8		99		1o3
zuck. 11‰	164		85		119		129
A	55						59
α_1	5						4
α_2	7						8
β	11						1o
γ	22						19
E	7,3						7,3
spez. Gew.	1o22	1o2o	1o24	1o2o	1o26	1o2o	1o22
ph	6	6	6	6	6	6	6
E	-	-	-	-	-	Spur	+
Z	-	-	-	-	-	-	-
Ac	schwach	+	-	-	-	-	-
Blut	-	-	-	-	-	+	+
Ubg./ Uro.	-	-	-	-	-	Regelblutung -	-
Bil.	-	-	-	-	-	-	-
Sed.	Schleim Urate PE	Schl. Bakt+ Grieß PE	Bakt+ o-1L Schl.	Schl. Bakt+	1-2L Schl.	CaOx Schl. Ery	Ery o-1L
LDH	143		127	95	128	112	127
BKS	1o/16	16/28	12/2o	8/16	12/22	1o/17	8/16

Normalwerte des Labors

	Männer	Frauen	Einheit
Hb	16 ± 2	14 ± 2	9/1oo ml
Ery	5,4±o,8	4,8±o,6	$1o^6/mm^3$
Hb_E	3o ± 2	3o ± 2	picogramm
Hämatokrit	47 ± 7	42 ± 5	%
Leuko	5ooo-8ooo		pro mm^3
Thrombo	1ooooo-35oooo		pro mm^3
Blutzucker	6o-1oo		mg/1oo ml
Gesamteiweiß	6,3 - 7,6		g/1oo ml
Bilirubin(gesamt)	o,3 - 1,3		mg/1oo ml
Cholesterin	15o-25o		mg/1oo ml
Harnstoff-N	12,5 - 22,5		mg/1oo ml
Harnsäure	3-5		mg/1oo ml
Fe	5o-15o		gamma %
S-Amyl.	23o-3ooo		mikroMol/min/liter
H-Amyl.	35oo-1oooo		mikroMol/min/liter
alk.Phosphatase	16-32 IU		mikroMol/min/liter
GOT	bis 12 IU		mikroMol/min/liter
GPT	bis 12 IU		mikroMol/min/liter
LDH	bis 195 IU		mikroMol/min/liter
Na	153-149		mval/liter
K	3,7 - 4,7		mval/liter
Cl	1oo-115		mval/liter
Ca	8,5 - 1o,5		mg/1oo ml
Phosphor	2,8 - 5,o		mg/1oo ml
TPZ	1oo %		Citratblut 1:1o
BKS	2/5 - 8/14		mm/h

Elpho:		
Albumin	55-65	% des Gesamteiweißes
Globulin		
α_1	3-5	
α_2	6-9	
β	9-13	
γ	11-18	
E	6,5 - 8,o	

VII. Intravenöser Glucose-Toleranz-Test nach Conard

Die intravenöse Glucosebelastung wurde dreimal im Verlauf des Gesamtversuchs durchgeführt. Am 3. Kontrolltag, am 5. Versuchstag und am 19. Versuchstag. Bei der letzten Untersuchung wurde zwei Stunden vor Beginn des Tests 15 Milligramm des Präparates eingenommen.

Es galt festzustellen welchen Einfluß das Medikament auf den Zuckerstoffwechsel ausübt.

Methodik:
Der Proband soll nach mehrtägiger kohlenhydratreicher Ernährung (mehr als 25o Gramm KH pro die) 12 Stunden nüchtern bleiben. Nach Blutentnahme zur Bestimmung des Nüchternblutzuckers werden 1 ml 5o%-iger Glucose-Lösung pro kg Körpergewicht mit o,9%-iger Kochsalzlösung auf ein Volumen von 15o ml in einer Infusionsflasche aufgefüllt. Die vorbereitete Glucoselösung kann schnell innerhalb von 3-5 Minuten infundiert werden.

Vier Minuten post injectionem und weiterhin alle 1o Minuten bis zur 65. Minute nach der Infusion wird Kapillarblut entnommen für die Blutzuckerbestimmung.

Die Ergebnisse der Blutzuckerbestimmung werden tabellarisch festgehalten und auf semilogarithmischem Papier ausgewertet. Die Methode ist in dem Büchlein "Diabetes Diagnostik" von BERNHARD KNICK ausführlich wiedergegeben.

Aus der Tabelle und den Zeichnungen auf semilogarithmischem Papier errechnet sich der Glucose-Assimilationskoeffizient(k) Für die Beurteilung gilt:

k = 1,4 - 2,o	normal
k > 2,o	hohe bzw. erhöhte Glucosetoleranz
k < 1,1	diabetische Stoffwechsellage
k = 1,1 - 1,25	verdächtig auf diabetische Stoffwechsellage

Ergebnisse der Glucosebelastung

Versuchsperson A

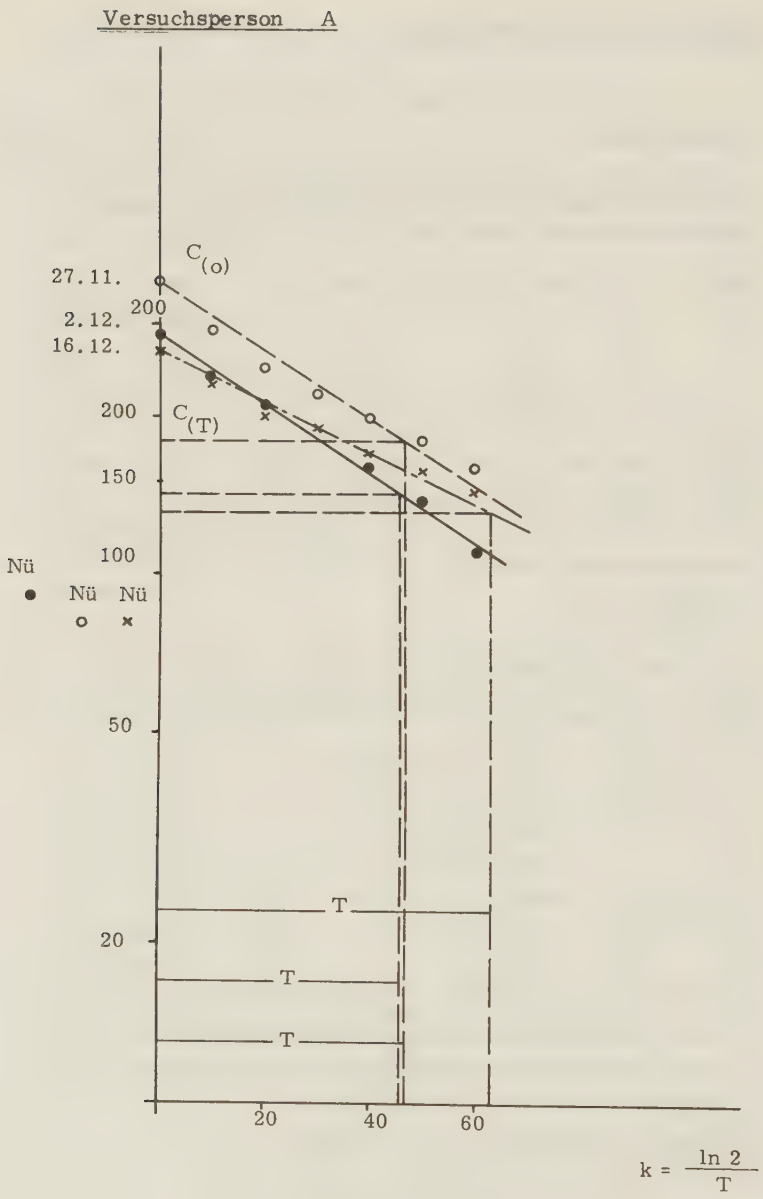
Minuten	3.Kontrolltag	5.Versuchstag	19.Versuchstag
o	83	91	82
5	361	285	267
15	29o	237	23o
25	248	2o9	2oo
35	221	18o	193
45	198	16o	166
55	179	137	158
65	158	11o	144
	k = 1,4	k = 1,5	k = 1,1

Versuchsperson B

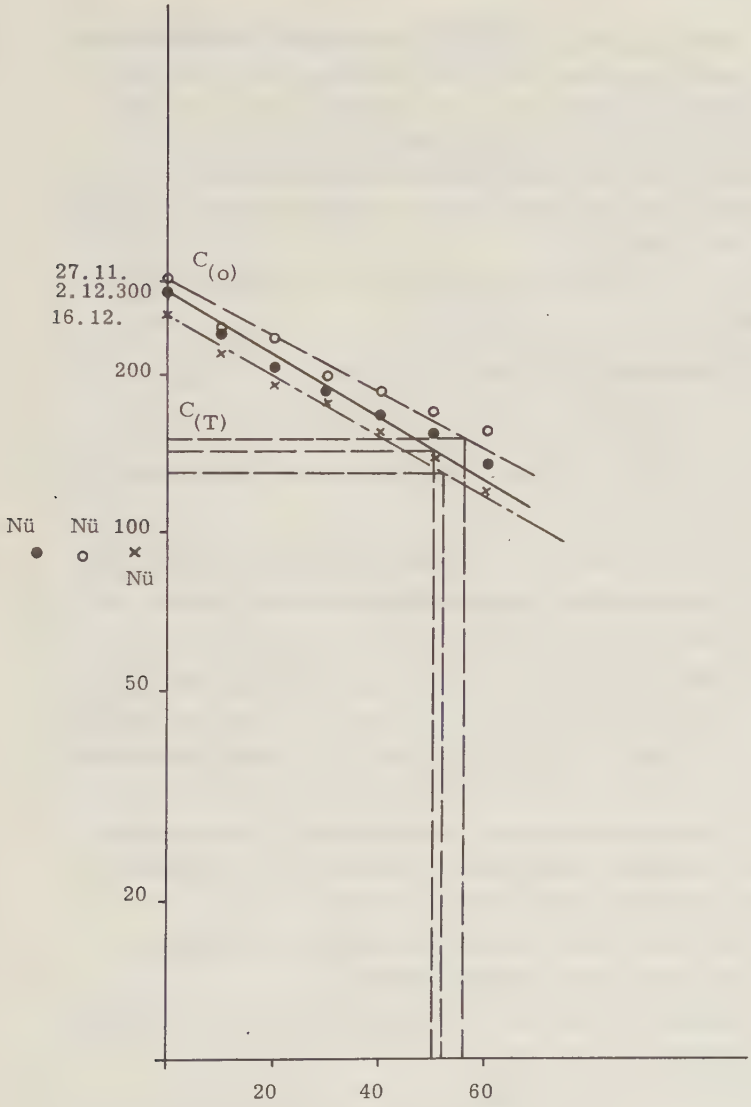
Minuten	3.Kontrolltag	5.Versuchstag	19.Versuchstag
o	91	93	96
5	3o6	287	261
15	245	237	217
25	233	2o5	191
35	198	186	176
45	186	168	155
55	171	155	138
65	156	135	12o
	k = 1,2	k = 1,4	k = 1,3

k - Werte mit Hilfe der folgenden graphischen Darstellungen ermittelt.

Erklärung zur Graphik: 27.11. = 3.Kontrolltag
2.12. = 5.Versuchstag
16.12. =19.Versuchstag


Versuchsperson A
27.11.
2.12.
16.12.
200
200
150
100
50
20
$C_{(o)}$
$C_{(T)}$
Nü
Nü Nü
T
T
T
20
40
60
$k = \frac{\ln 2}{T}$

Versuchsperson B



VIII.Registrierung von subjektiven Empfindungen

Die Versuchspersonen hatten allabendlich ein Protokoll über den vorhergegangenen Abend,die vergangene Nacht und den laufenden Tag ,anzufertigen.Dieser Bericht sollte alle augenfällig erscheinenden Empfindungen und Ereignisse sowie Beobachtungen über den Ablauf vegetativer Funktionen,während der letzten 24 Stunden enthalten.Als Leitfaden diente ein vorgedrucktes Formblatt.

Im Anschluß wird die Auswertung dieser Protokolle wiedergegeben.

1.Versuchswoche Dos.7,5 mg pro die

Die Versuchspersonen fühlten sich mehr oder weniger wohl. Neben geringer Müdigkeit zeigten sich keine außergewöhnlichen Arzneimitteleffekte.Durst und Appetit waren etwas gesteigert.

2.Versuchswoche Dos.15 mg pro die

Bei beiden Probanden trat verstärkte Müdigkeit auf.Die Versuchspersonen notierten gelegentlich leichtes Schwindelgefühl.Appetit und Durst waren weiterhin verstärkt.

3.Versuchswoche Dos.3o mg pro die,am 19.Versuchstag 45 mg.

Die Müdigkeit nahm noch zu,hielt aber nicht mehr so intensiv an.Versuchsperson A litt unter Kopfschmerzen.Am 16.Versuchstag gab Versuchsperson B kurz anhaltende Übelkeit an.

Am 19.Versuchstag,bei einer Tagesdosis von 45 mg,tratsehr starke Müdigkeit auf.Abends fühlten sich die Versuchspersonen trotz Medikation verhältnismäßig frisch.

Die gesamte Versuchszeit über machten beide Probanden im großen und ganzen einen normalen Eindruck.

Die folgende Tabelle gibt alle Abweichungen von der Norm,die aufgezeichnet wurden wieder.

Erläuterung: A = Versuchsperson A,B = Versuchsperson B. 1,2,3,4,5 Tage einer Versuchswoche.Die arabische Ziffer bedeutet den Tag einer Woche an dem irgendwelche Empfindungen registriert wurden.Der Buchstabe steht für die betreffende Versuchsperson.

Sämtliche Normabweichungen in Tabellenform

	1. Versuchswoche	2. Versuchswoche	3. Versuchswoche
Kopfschmerzen	A_5		$A_{1,2}$
Druckgefühl im Schädel	A_4		
beim Erwachen müde		$A_{1,2,3}$ $B_{1,4,5}$	$A_{1,3-5}$ $B_{1,2,4,5}$
Appetit vermehrt	A_3 $B_{2,3,5}$	$B_{1,3,4}$	$A_{2,3}$
Am Tage heiter, frisch	A_3 $B_{2,4,5}$		
Benommenheit		$A_{3,5}$	
Müdigkeit	$A_{1,4}$	A_{1-5} B_{1-5}	A_{1-5} B_{1-5}
Flimmern vor den Augen		A_2	
Durst vermehrt		$A_{1,4}$	A_{1-4}
Übelkeit			B_2
Schnupfen	$B_{1,2,3}$		
Herzklopfen		$A_{1,4}$	
Schwindelgefühl		$A_{2,4,5}$ B_1	$B_{1,2}$

IX. Psychophysische Untersuchungen

Der Einfluß von Medikamenten auf die psychophysische Leistungsfähigkeit, besonders des berufstätigen oder sich im Straßenverkehr bewegenden Patienten, ist unbestritten. Aus diesem Grund zählen Untersuchungen von Arzneiwirkungen auf psychophysische Leistungen zum festen Bestandteil des klinischen Prüfungsprogramms.

Am 3. Kontrolltag, sowie am 5., 12. und 19. Versuchstag wurden 12o Minuten nach der Mittagsmedikation folgende Tests durchgeführt:

1. Nadeleinfädeln

Die Versuchsperson versucht möglichst schnell 25 feine Nähnadeln auf einen Draht aufzufädeln. Gemessen wird die benötigte Zeit.
Dieses Verfahren prüft die feinmotorische Koordination und (nach DUREMAN) auch die Fingerfertigkeit.

2. Konzentrationsleistungstest nach DÜKER

Die Probanden mußten 3o Minuten lang fortlaufend und möglichst schnell und genau auf einem Vordruck aufgeführte komplexe Rechenaufgaben lösen.
Mit diesem Verfahren wird die individuelle Konzentrationsleistung erfaßt. Nach DÜKER dient der Konzentrationsleistungstest (KLT) zur Feststellung der allgemeinen psychischen Leistungsfähigkeit, indem er sich auf das "Konzept der Koordination" stützt. Darunter versteht erdas geordnete Zusammenwirken der Einzeltätigkeiten bei dem Rechentest wie folgt:

Auffassen - Rechnen - Merken - Vorstellen - Wollen.

Die Einzelergebnisse wurden nach der Auswertung übersichtlich in der folgenden Tabelle zusammengestellt.

Erklärung zur Tabelle:

NET = Nadeleinfädeltest (sec)
Konzentrationsleistungstest
RW = Gesamtzahl der richtig und falsch gelösten Aufgaben.
F = Gesamtzahl der Fehler
F% = 1oo x F/RW

Ergebnisse der psychophysischen Tests

Versuchstag	Versuchsperson A			
3.Kontrolltag	97	85	1o	11,7
5.Versuchstag	9o	153	36	23,5
12.Versuchstag	93	17o	2o	11,7
19.Versuchstag	78	159	22	13,8
	NET sec	RW	F	F%

Versuchstag	Versuchsperson B			
3.Kontrolltag	1oo	67	13	19,4
5.Versuchstag	86	1oo	9	9
12.Versuchstag	1o4	147	21	14,2
19.Versuchstag	78	14o	1o	7,1
	NET sec	RW	F	F%

ZUSAMMENFASSUNG

Das Präparat GC-46 stellt ein oral gut verträgliches Mittel dar und ruft in der verwendeten Dosis keinerlei Magenbeschwerden hervor. Das Medikament kann zu Müdigkeit und Unkonzentriertheit führen und zeigt außerdem einen Gewöhnungseffekt. Auf EEG, EKG, Blutdruck und Körpertemperatur lassen sich keine sicheren Einflüsse feststellen.

SCHLUSSBETRACHTUNG

Es wurde eine übersichtliche Darstellung der Experimente gegeben, die mit dem neuen Präparat an Versuchstieren durchgeführt wurden. Dieser erste Abschnitt der Arbeit mit seinen Versuchen, entsprach im wesentlichen den von ZBINDEN et al., in Anlehnung an Lehmann formulierten, heute international anerkannten Empfehlungen für die toxicologischen Tierexperimente, die dem Versuch am Menschen vorausgehen sollen.

Somit konnte der klinische Prüfer das Startzeichen geben zum zweiten Abschnitt - dem Verträglichkeitstest am Gesunden -

Die Ergebnisse der einzelnen Untersuchungen wurden beschrieben und sollen als Grundlage für weitere klinische Untersuchungen dienen.

Abschließend kann festgestellt werden, daß für weitere klinische Prüfungen, eine brauchbare Ausgangsbasis geschaffen wurde.

LITERATURVERZEICHNIS

BUNGE,R.
So entsteht ein Arzneimittel:Entwicklung und Prüfung beim Hersteller.Therapeutische Berichte (Bayer)37,144 (1965)
DÜKER,H.
Der Konzentrationsleistungstest.Göttingen:Hogrefe 1959
DUREMAN,I.E.
Behavioral Patterns of antibarbituric action after 5-phenyl-2-imino-4-oxooxazolidine,amphetamine and coffeine.
Clin.Pharm.Ther.3,163 (1962)
FISCHGOLD,H. und DREYFUS-BRISAC,C.
Das Elektroencephalogramm.4.Aufl.Stuttgart.Georg Thieme 1968
FRIEBEL,H.
Das Wagnis der Arzneistoffentwicklung.Therap.Woche,Karlsruhe 1964,1o27
KLOOS,G.
Grundriß der Psychiatrie und Neurologie,6.Aufl. München Müller & Steinicke 1962,s.77
KNICK,B.
Diabetes Diagnostik,1.Aufl.Mannheim.1967,S.44-46
MÜLLER,SEIFERT,v.KRESS
Taschenbuch der medizinisch-klinischen Diagnostik. 68.Aufl. München:J.F.Bergmann 1962.
SCHELLONG-LÜDERITZ
Regulationsprüfung des Kreislaufs,Darmstadt:Steinkopff 1954,S.8
SCRIBA,P.C.,und SCHWARZ,K.
Münch.med.Wschr.1o6,1522-1527 (1964)
SCRIBA,P.C.,SCHWARZ,K.und HOFFMANN,G.G.
Dtsch.med.Wschr. 91,753-762 (1966)
STURM,A.,BODECHTEL,G.,HEILMEYER,L. und SCHLEGEL,B.
Mitteilungen der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin zur Aufstellung von Richtlinien für die klinische Prüfung von Arzneimitteln.Klin.Wschr.45,698 (1965)

ZBINDEN,G.
The problem of the toxicologic examination of drugs in animals and their safety in man.Clin.Pharm.Ther. 5,537 (1964)

ZBINDEN,G.,ABRAMS,W.B.and BAGDON,E.R.
Techniques of animal and clinical toxicology,in:Nodine,J.H. and Siegeler,P.E. (Herausg.):Animal and clinical pharmacologic techniques in drug evaluation,Chicago:Year Book Medical Publishers 1964. S.55

id.:Drug toxicity and its impact on drug evaluation in man. Clin.Pharm.Ther. 5,273 (1964)

id.:Investigative methods in clinical toxicology. J.New.Drugs 5,199 (1965)

Symposium on evaluation of drugs,London,Jan.23,1964 Lancet,London 1964,263

LEBENSLAUF

Am 8.Oktober 1943 wurde ich,Gudrun Gertrud Elke Englert,geb. Rieger,als Tochter des Arztes Dr.Franz Rieger und seiner Ehefrau Friedl,geb.Wöllmer in Nördlingen geboren.

Ich besuchte ab 1949 die Volksschule in Ursheim,Kreis Gunzenhausen.1954 trat ich in das Gymnasium in Öttingen ein und legte im Juli 1963 in Marktoberdorf die Reifeprüfung ab.

Zum Wintersemester 1963/64 immatrikulierte ich mich an der Ludwig-Maximilians-Universität in München und belegte das Studienfach Zahnmedizin.Die zahnärztliche Vorprüfung bestand ich im Oktober 1966 und die zahnärztliche Prüfung im Juli 1969.

Von März 197o bis Juni 197o Tätigkeit in zahnärztlicher Praxis. Seither nicht berufstätig.